

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 05 318.2

**Anmeldetag:** 10. Februar 2003

**Anmelder/Inhaber:** Bayer AG, Leverkusen/DE

**Bezeichnung:** Behandlung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten

**IPC:** A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. November 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Le'.

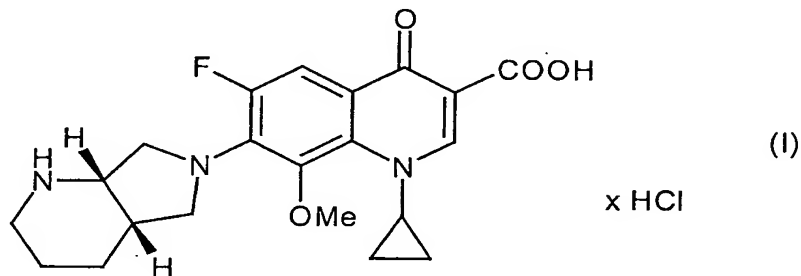
**Stark**

### Behandlung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung Chinoloncarbonsäurederivate  
5 enthaltender Darreichungsformen, die eine lokale Behandlung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten ermöglichen.

Trotz enormer Fortschritte auf dem Gebiet der Bekämpfung bakterieller Infektions-  
krankheiten durch die Einführung verschiedener Antibiotikaklassen in den letzten 70  
10 Jahren stellen schwere Lungeninfektionen auch heute noch ein wichtiges Problem dar, insbesondere hinsichtlich Krankheitsbildern wie der cystischen Fibrose, der Bronchiektasis und zunehmend auch der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD), die mit nur schwierig bis gar nicht zu behandelnden Infektionen einhergehen. Häufig werden für die Behandlung derartiger Erkrankungen wegen  
15 Ihres relevanten antibakteriellen Wirkspektrums und ihrer bakteriziden Wirkung Wirkstoffe aus der Klasse der Fluorchinolone, insbesondere auch Moxifloxacin und Ciprofloxacin eingesetzt.

Moxifloxacin-Hydrochlorid (I) ist ein antibakterieller Wirkstoff aus der



Klasse der Chinoloncarbonsäurederivate zur Behandlung und Verhinderung von  
Otitis, Pharyngitis, Pneumonie, Peritonitis, Pyelonephritis, Cystitis, Endocarditis,  
25 Systeminfektionen, akuter und chronischer Bronchitis, septischen Infektionen, Erkrankungen der oberen Luftwege, diffuser Panbronchiolitis, pulmonärem

Emphysem, Dysenterie, Enteritis, Leberabzessen, Urethritis, Prostatitis, Epididymitis, gastrointestinalen Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, zystischer Fibrose, Hautinfektionen, postoperativen Wundinfektionen, Abszessen, Phlegmonen, Wundinfektionen, infizierten Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, Osteomyelitis, septischer Arthritis, Cholecystitis, Peritonitis mit Appendicitis, Cholangitis, intraabdominalen Abszessen, Pankreatitis, Sinusitis, Mastoiditis, Mastitis, Tonsillitis, Typhus, Meningitis, Infektionen des Nervensystems, Salpingitis, Endometritis, Genital- Infektionen, Pelveoperitonitis und Augeninfektionen (EP 350 733 B1, US 4 990 517, 5 607 942 und WO 01/ 45679). Die wichtigsten Indikationen für Moxifloxacin sind Erkrankungen des Respirationstraktes, insbesondere der Lunge.

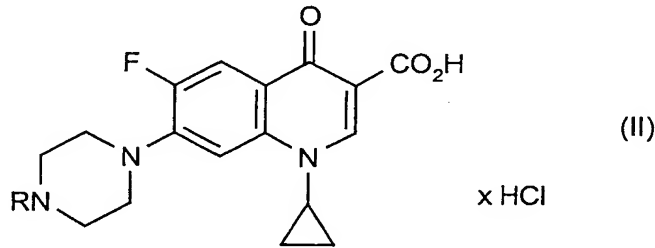
Als Darreichungsformen von Moxifloxacin nennt die EP-B 350 733 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder, und Sprays. Auf dem Markt sind unseres Wissens nur Tabletten und (für die intravenöse Verabreichung) Lösungen.

In der Praxis wird Moxifloxacin bis heute bei allen Erkrankungen, für deren Bekämpfung es in Frage kommt (einschließlich denen der Lunge), ausschließlich systemisch angewandt. Der Grund dafür liegt in der hohen oralen Bioverfügbarkeit und in der guten Verteilung des Wirkstoffs. Die Wirkstoffkonzentration in Serum und Lunge von Ratten nach lokaler (intratrachealer) Applikation von Moxifloxacin-Hydrochlorid steigt zwar, verglichen mit der systemischen (oralen) Applikation der gleichen Menge Moxifloxacin-Hydrochlorid, stärker an, aber diese Konzentration fällt auch relativ rasch (etwa innerhalb einer Stunde) auf das Niveau der oral erzielten Konzentration ab, so dass auch in Versuchen an der Ratte eine intratracheale lokale Verabreichung keine Vorteile gegenüber einer oralen Applikation erzielt wird.

Ciprofloxacin- und Enrofloxacin-Hydrochlorid (II) sind seit ca. 20 Jahren bekannte antibakterielle Chinoloncarbonsäurederivate (EP-B 49 355, US-PS 4 670 444), die

äußerst erfolgreich sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung von systemischen und lokalen bakteriellen Infektionen, insbesondere der Harnwege eingesetzt werden können. Ciprofloxacin ist u.a. auch gegen Milzbranderreger wirksam.

5

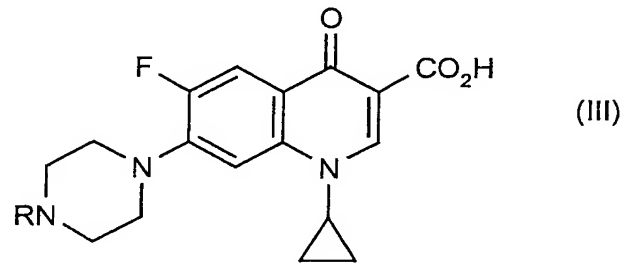


Ciprofloxacin-Hydrochlorid: R = H  
Enrofloxacin-Hydrochlorid: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

10 Als Darreichungsformen von Ciprofloxacin/Enrofloxacin nennt die EP-B 49 355 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays. Auf dem Markt sind von Ciprofloxacin derzeit Tabletten, Suspensionen, Augen- und Ohrentropfen und zur intravenösen Infusion geeignete Lösungen.

15 Überraschenderweise wurde gefunden, dass die Bekämpfung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten dann überaus erfolgreich verläuft, wenn man Ciprofloxacin oder Enrofloxacin als festes Betain und/oder als festes schwerlösliches Betain-Salz lokal appliziert. Die Wirkstoffkonzentrationen in der Lunge können über längere Zeit auf einem Niveau gehalten werden, wie es aus ärztlicher Sicht zur optimalen Behandlung wünschenswert ist. Neben dem hohen und lang anhaltenden Wirkstoffspiegel am Ort  
20 der Infektion lässt sich gleichzeitig eine vergleichsweise niedrige systemische Konzentration des Wirkstoffs erzielen, so dass auf diesem Wege Nebenwirkungen der Medikation und die gefürchtete Resistenzentwicklung durch systemischen Selektionsdruck zumindest drastisch reduziert oder gar ganz vermieden werden.

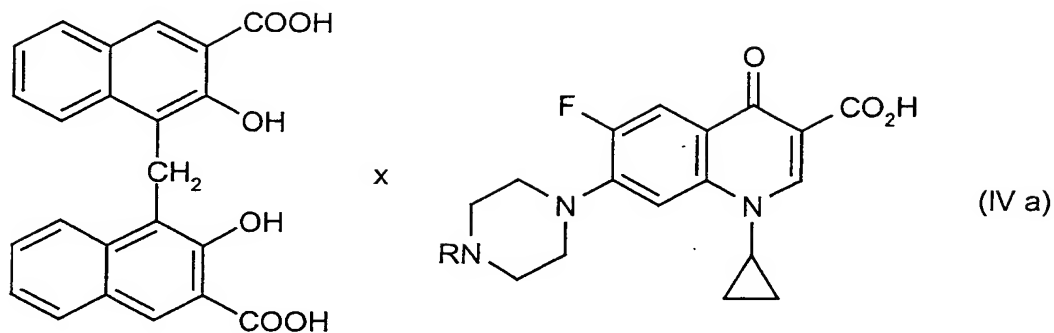
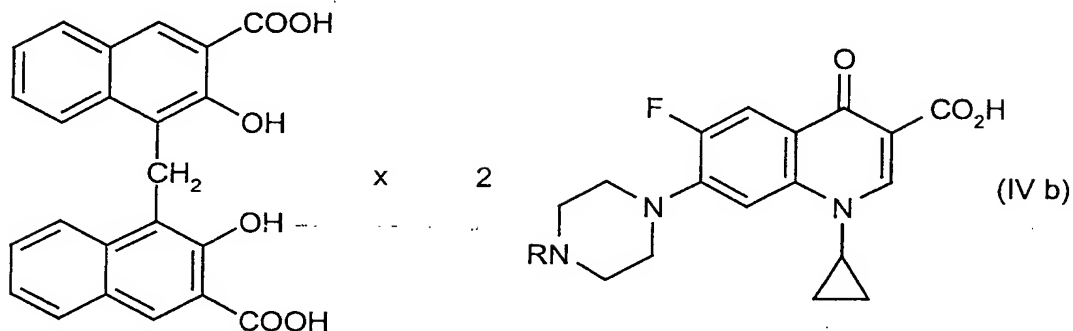
Gegenstand der Erfindung ist also ein Verfahren zur Bekämpfung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten in Menschen und Tieren durch lokale Applikation einer antibakteriell wirksamen Menge von festem Betain der Formel (III)



R = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

und/oder dessen festem schwerlöslichem Salz und die Verwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur lokalen Bekämpfung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten in Menschen und Tieren, wobei die Verbindungen in fester Form appliziert werden.

"Schwerlösliche Ciprofloxacinsalze" im Sinne der Erfindung besitzen eine Löslichkeit in Wasser von weniger als 0,1, vorzugsweise weniger als 0,01 Gew.-%, bezogen auf Wasser bei 25°C und einem pH-Wert von 7. Solche schwerlösliche Salze umfassen C<sub>16</sub>-C<sub>18</sub>-Fettsäuresalze des Betains (III) und Salze des Betains (III) mit Säuren wie z.B. die Embonate (auch als Pamoate bezeichnet) der Formeln (IV a) und/oder (IV b)

R = H,  $\text{C}_2\text{H}_5$ 

oder auch Salze des Betains (III) mit Basen wie N,N'-Dibenzylethylendiamin.

- 5 Unter "lokaler Applikation" bzw. "lokaler Bekämpfung" im Zusammenhang mit Lungenkrankheiten wird im Sinne der Erfindung - im Gegensatz zur oralen Applikation von zur Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt vorgesehenen Darreichungsformen und im Gegensatz zur intravenösen Applikation - die intratracheale Applikation des Wirkstoffs in inhalierbarer Darreichungsform verstanden. Bei den
- 10 erfindungsgemäß zu verwendenden pulverförmige Zubereitungen handelt es sich um Zubereitungen, die zerstäubt und dann inhaliert werden.

- Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Vorrichtungen, die Betain (III) und/ oder dessen schwerlösliches Salz enthaltende Zubereitungen beinhalten und zur intratrachealen Applikation derselben in fester Form geeignet sind, also Zerstäuber, die
- 15 Betain (III) und/oder dessen schwerlösliches Salz enthaltende Zubereitungen intratracheal in fester Form applizieren können (Pulverinhalatoren).

Feste Zubereitung zur Dry-powder-Inhalation werden im Allgemeinen einen möglichst hohen Wirkstoffanteil (d.h. Betain (III) und/oder dessen schwerlösliches Salz) enthalten. Sie besitzen in der Regel einen Wirkstoffanteil von mindestens 60, vorzugsweise mindestens 70, insbesondere mindestens 80 und höchst bevorzugt mindestens 90 Gew.-%, bezogen auf die gebrauchsfertige Zubereitung. Sofern keine Hilfsmittel notwendig sind, können sie auch allein aus Wirkstoff bestehen. Aus praktischen Gründen handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen aber oft um Arzneimittel, die neben dem Wirkstoff einen oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfsstoffe enthalten. Eine Übersicht über verschiedene geeignete Zubereitungen und entsprechende Verabreichungshilfen findet man z.B. in R. Stangl, „An Overview of Innovative Inhalation Devices“, European Pharmaceutical Review, Seiten 50-55, (2002) und in der dort zitierten Literatur. Zu den pharmakologisch unbedenklichen Hilfsstoffen zählen u.a. Bindemittel (z.B. Maisstärke, Gelatine), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose, Lactose, Sucrose, Calciumphosphat, Maisstärke), Gleitmittel (z.B. Talk, Stearinsäure, Magnesium-, Calcium- oder Zinkstearat), Aromastoffe und/oder Duftstoffe. Die Herstellung geeigneter Zubereitungen durch Auswahl geeigneter Hilfsstoffe nach Art und Menge ist unproblematisch.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen kann - wie bei der Herstellung inhalierbarer frei fließender pulverförmiger Arzneimittel üblich - durch Mikronisierung des Wirkstoffs oder durch Sprühtrocknung entsprechender Lösungen oder Suspensionen erfolgen.

Die festen Zubereitungen weisen im Allgemeinen als Volumenmittel (mit Hilfe eines Laserbeugungsgeräts) bestimmte Teilchendurchmesser von 0,2 bis 15  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise von 1 bis 5  $\mu\text{m}$ , auf. Der als Volumenmittel bestimmte Durchmesser ist der Wert, unterhalb und oberhalb dessen jeweils 50% des Volumens der Teilchen liegen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intratrachealer Applikation Mengen von etwa 0,1 bis 20, vorzugsweise etwa 0,5 bis 7,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

- 5      Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen
- 10      Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.



**Beispiele**

**Herstellung schwerlöslicher Ciprofloxacinsalze**

5     Ciprofloxacin-Embonat

a) Ciprofloxacin-Embonat (IV a; R = H)

33,1 g (0,1 mol) Ciprofloxacin-Betain und 38,8 g (0,1 mol) Embonsäure werden in 500 ml Glykolmonomethylether 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, gut mit Ethanol gewaschen und im Hochvakuum bei 120°C getrocknet.

b) Ciprofloxacin-Hemi-Embonat (IV b; R = H)

66,2 g (0,2 mol) Ciprofloxacin-Betain und 38,8 g (0,1 mol) Embonsäure werden in 500 ml Glykolmonomethylether 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag abgesaugt, gut mit Ethanol gewaschen und im Hochvakuum bei 120°C getrocknet.

**Bestimmung der Wirkstoffkonzentration in Lungen von Ratten**

20     Weibliche Wistar-Ratten (80 bis 100 g) wurden behandelt mit

A -7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Betain intratracheal;

B -7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid intratracheal;

C -7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid intravenös.

25     Je drei Tiere aus den Dosisgruppen wurden nach 0,25; 0,5; 1; 3 und 5 Stunden getötet und die Lungen entnommen. Die Lungen wurden mit Hilfe eines Potters der Fa.Braun homogenisiert. Durch Bioassay wurde der Wirkstoffgehalt in den Lungenhomogenaten bestimmt.

30

**Pharmakokinetikparameter der Lungen**

Dosisgruppe	AUC [mg*h/l]	C <sub>max</sub> [mg/l]	t <sub>1/2</sub> [h]
A	124	49,1	1,96
B	3,20	6,65	0,847
C	0,497	0,610	0,758

**Lungenkonzentrationen in µg/ml; Mittelwerte von 3 Tieren**

Dosisgruppe	0,25 Std.	0,5 Std.	1 Std.	3 Std.	5 Std.
A	49,1	44,3	40,1	12,6	7,21
B	6,65	1,67	0,63	0,10	0
C	0,61	0,35	0,14	0	0

AUC, C<sub>max</sub> und t<sub>1/2</sub> sind wichtige pharmakokinetische Parameter für die Beschreibung von Pharmakokinetik/Pharmakodynamik-Interaktionen; vgl. z.B. W.A. Craig, "Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men", Clin. Infect. Dis. 26, 1-12 (1998).

Die intratracheale Applikation von Ciprofloxacin-Betain ergibt, verglichen mit der intratrachealen Gabe von Ciprofloxacin-Hydrochlorid, eine 40-fach größere AUC und eine 8-fach höhere C<sub>max</sub>. Dieser kinetische Vorteil wird noch deutlicher, wenn man mit der intravenösen Applikation von Ciprofloxacin-Hydrochlorid vergleicht (AUC: Faktor 250, C<sub>max</sub>: Faktor 80).

**Wirksamkeit im Lungeninfektionsmodell mit P. aeruginosa**

Weibliche Wistar-Ratten (80 bis 100 g) wurden intratracheal mit P. aeruginosa DSM 12055 infiziert und 1 und 4 Stunden nach der Infektion mit Ciprofloxacin-Betain intratracheal (i.t.) bzw. mit Ciprofloxacin-Hydrochlorid intratracheal bzw. intravenös (i.v.) behandelt. Es wurden verschiedene Dosisgruppen mit jeweils 5 Ratten eingesetzt. 24 Stunden nach der Infektion wurden die Tiere getötet, die Lungen ent-

nommen und diese mit Hilfe eines Potters der Fa. Braun homogenisiert. Zur Bestimmung der Keimzahl in den Lungen wurden die Homogenate plattiert.

5 Die folgende Tabelle zeigt die **Keimzahlreduktion in den Lungen** (log-Einheiten) nach 24 Std., bezogen auf die unbehandelte Infektionskontrolle (jeweils Mittelwerte der 5 Tiere):

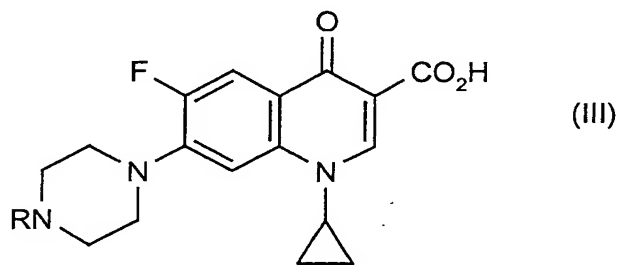
Dosisgruppe	Keimzahlreduktion (log-Einheiten)
A-0,8 mg/kg Ciprofloxacin-Betain i.t.	-4,0
B-2,5 mg/kg Ciprofloxacin-Betain i.t.	-5,8
C-7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Betain i.t.	-10
D-0,8 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.t.	-1,8
E-2,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.t.	-1,1
F-7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.t.	-2,8
G-2,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.v.	-2,8
H-7,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.v.	-3,5
I-22,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.v.	-5,4
J-67,5 mg/kg Ciprofloxacin-Hydrochlorid i.v.	-8,8

10 Die intratracheale Anwendung von Ciprofloxacin-Betain führt in allen drei Dosisgruppen zu einer Keimzahlreduktion von 4 bis 10 log-Einheiten in den Lungen, während gleiche Dosierungen von Ciprofloxacin-Hydrochlorid, intratracheal appliziert, eine weitaus geringere Reduktion der Keimzahl bewirken (1,1 bis 2,8 log-Einheiten). Die intravenöse Gabe von Ciprofloxacin-Hydrochlorid, der gegenwärtige Stand der Technik, führt zwar auch zu einer deutlichen Keimzahlreduktion in den

15 Lungen (2,8 bis 8,8 log-Einheiten), allerdings erst bei 10-fach höheren Dosierungen. Die erfindungsgemäße Behandlung führt also zu einer stark verringerten systemischen Belastung.

**Patentansprüche:**

1. Verfahren zur Bekämpfung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten in Menschen und Tieren durch lokale Applikation einer antibakteriell wirksamen Menge von festem Betain der Formel (III)



R = H, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

und/oder dessen festem schwerlöslichem Salz.

10

2. Verwendung der in Anspruch 1 definierten Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln zur lokalen Bekämpfung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten in Menschen und Tieren, wobei diese Verbindungen in fester Form appliziert werden.

15

3. Vorrichtungen, die zur intratrachealen Applikation von festem Wirkstoff geeignet sind und Zubereitungen mit mindestens einer der in Anspruch 1 definierten Verbindungen enthalten.

20

4. Vorrichtungen nach Anspruch 3, ausgestaltet als Pulverinhalatoren.

Behandlung bakteriell verursachter Lungenkrankheiten

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft inhalierbare Chinoloncarbonsäurederivat-Zusammensetzungen zur lokalen Bekämpfung von Lungenkrankheiten.